



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6ºANO MEDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARÍLIA CLÁUDIA CASTRO RIBEIRO**

***ESCLEROSE MÚLTIPLA UMA OU VÁRIAS  
DOENÇAS?***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DR.ª LÍVIA MARIA ABREU FREIRE DIOGO SOUSA**

**DR. JOÃO ANDRÉ SARGENTO ARAÚJO DE FREITAS**

**MARÇO/2011**

# Índice

---

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS .....	2
RESUMO .....	5
ABSTRACT .....	6
PALAVRAS-CHAVES: .....	7
INTRODUÇÃO .....	8
HETEROGENEIDADE EPIDEMIOLÓGICA DA EM e VARIANTES.....	10
HETEROGENEIDADE CLÍNICA, PATOLÓGICA E IMAGIOLÓGICA DA EM E VARIANTES .....	14
1- Esclerose Múltipla Protótipo .....	14
- Heterogeneidade clínica .....	14
- Heterogeneidade patológica .....	18
- Diagnóstico .....	28
2- Doenças inflamatórias desmielinizantes fulminantes .....	31
- Doença de Marburg .....	31
- Esclerose Concêntrica de Baló (ECB) .....	32
- Encefalomielite Aguda Disseminada e variantes .....	35
3- Doenças inflamatórias desmielinizantes monossintomáticas .....	39
4- Doenças inflamatórias desmielinizantes multifásicas e com distribuição topográfica restrita .....	41
- Neuromielite Óptica .....	41
- Mielite Transversa Recorrente .....	46
5- EM tumefactiva.....	46
Nova classificação proposta para as DIDI .....	48
HETEROGENEIDADE TERAPÊUTICA E PROGNÓSTICA .....	49
CONCLUSÃO .....	54
BIBLIOGRAFIA.....	57

# GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

---

AG - Acetato de Glatirâmero

APP - Proteína precursora amilóide

AQP-4 - Aquaporina-4

BHE - Barreira hematoencefálica

CRION\* - Nevrite óptica inflamatória recorrente crônica

DIDI – Doenças inflamatórias desmielinizantes idiopáticas

EAE - Encefalomielite alérgica experimental

ECB – Esclerose concêntrica de Baló

EDSS\*- Escala de incapacidade funcional expandida

EM – Esclerose Múltipla

EMAD - Encefalomielite Aguda Disseminada

EMPP- Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMSP- Esclerose Múltipla secundária progressiva

EMSR- Esclerose Múltipla Surto Remissão

IFN $\beta$  - Interferão  $\beta$

IgG-NMO - Imunoglobulina G da Neuromielite Óptica

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LES - Lúpus eritematoso sistémico

MAG\*- Glicoproteína associada à mielina

MBP \*- Proteína básica da mielina

MHC\* – Complexo major de histocompatibilidade

MOG\* - Glicoproteína da mielina do oligodendrócito

MTA - Mielite Transversa Aguda

MTEL - Mielite transversa extensa longitudinal

NAA - N-acetil aspartato

NMO - Neuromielite Óptica

NO - Nevrite Óptica

PBM - Proteína Básica da Mielina

PLP\*- Proteína proteolípida

RION\* - Nevrite óptica isolada recorrente

RM – Ressonância magnética

SB- Substância branca

SBAN - Substância branca aparentemente normal

SC- Substância cinzenta

SCI – Síndromes clínicos isolados

SION\* - Nevrite óptica isolada única

SJ - Síndrome de Sjögren

SNC – Sistema nervoso central

\* - Siglas inglesas, usadas com o intuito de simplificar nomenclatura.

## RESUMO

---

As doenças inflamatórias desmielinizantes do Sistema Nervoso Central são cada vez mais prevalentes em todo o mundo e são a principal causa não traumática de défices neurológicos em adultos jovens. Estas doenças incluem um espectro amplo de patologias que habitualmente podem ser diferenciadas com base na clínica, patologia, imagiologia e exames laboratoriais. No entanto, existe uma considerável sobreposição entre estas doenças, originando diagnósticos incorrectos ou incertezas diagnósticas.

Os subtipos clínicos de Esclerose Múltipla surto-remissão e secundária progressiva são as doenças inflamatórias desmielinizantes idiopáticas mais comuns.

Formas mais raras de doenças inflamatórias desmielinizantes podem ser classificadas em: 1) Agudas ou fulminantes como a Doença de Marburg, a Esclerose concêntrica de Baló e a Encefalomielite aguda disseminada; 2) Monofásicas como a Neuromielite óptica, os síndromes clínicos isolados que correspondem à Nevrite óptica, à Mielite e aos síndromes desmielinizantes inflamatórios do tronco cerebral; 3) Doenças multifásicas com distribuição topográfica restrita como a Neuromielite óptica recorrente, Nevrite óptica recorrente e a Mielite transversa recorrente; 4) Esclerose Múltipla Tumefactiva. Parte destas doenças são ainda consideradas variantes de Esclerose Múltipla, outras são consideradas entidades nosológicas específicas, como é o caso da Neuromielite óptica após a descoberta do seu biomarcador serológico.

Este artigo de revisão tem como objectivo abordar a heterogeneidade clínica, patológica, imagiológica e laboratorial destas doenças, no sentido de clarificar o espectro da EM e assim permitir diagnósticos precoces e terapêuticas específicas.

# ABSTRACT

---

Inflammatory demyelinating diseases of central nervous system are increasingly prevalent worldwide and are the leading cause of nontraumatic neurological disability in young adults. These diseases include a broad spectrum of disorders that can usually be differentiated on the basis of clinical, pathology, imaging and laboratory findings. However, there can be a considerable overlap between at least some of these disorders, leading to misdiagnosis or diagnostic uncertainty.

The relapsing-remitting and secondary progressive forms of multiple sclerosis are the most common inflammatory demyelinating diseases.

Uncommon forms of inflammatory demyelinating diseases classified into: 1) acute or fulminant, such as Marburg's disease, Baló's concentric sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis, 2) monosymptomatic, such as neuromyelitis optica clinical isolated syndromes that correspond to optic neuritis, transverse myelitis and the inflammatory demyelinating syndromes of the brainstem, 3) Multiphasic diseases with restricted topographical distribution such as recurrent neuromyelitis optica, recurrent optic neuritis and relapsing transverse myelitis and 4) Tumefactive Multiple Sclerosis. Part of these diseases are still considered variants of multiple sclerosis, some are specific nosological entities, such as Neuromyelitis optica after the discovery of their serological biomarker.

This review aims approach the heterogeneous clinical, pathological, laboratory and imaging of these diseases in order to clarify the spectrum of MS and thus allow early diagnosis and specific therapies.

## PALAVRAS-CHAVES:

---

Doenças inflamatórias desmielinizantes idiopáticas; Esclerose Múltipla; Marburg;  
Esclerose Concêntrica de Baló; Encefalomielite aguda disseminada; Neuromielite óptica;



# INTRODUÇÃO

---

As doenças inflamatórias desmielinizantes idiopáticas (DIDI) do sistema nervoso central (SNC) são um grupo de doenças caracterizadas pela inflamação, desmielinização e perda axonal. As DIDI são doenças heterogêneas no seu curso clínico, patologia e imunopatogénese (Lassmann, 2007), mas habitualmente podem ser diferenciadas com base nas características clínicas, imagiológicas, laboratoriais e patológicas, embora possa existir sobreposição entre algumas destas doenças devido a diagnósticos incertos. Além da EM, o espectro das DIDI é composto doenças fulminantes ou agudas como a variante de Marburg, a Esclerose concêntrica de Baló (ECB) e a Encefalomielite aguda disseminada (EMAD). Também fazem partes as DIDI monossintomáticas, ou seja, os síndromes clínicos isoladas (SCI) como a Nevrite óptica e a Mielite transversa e a Neuromielite óptica (NMO). As DIDI multifásicas com uma distribuição topográfica restrita são a NMO recorrente e a Mielite transversa recorrente. Outras formas são consideradas clinicamente e radiologicamente de pseudotumorais, como é o caso de EM tumefactiva. Algumas destas doenças são variantes de EM, outras, pelo contrário serão patologias diferentes (Hu *et* Lucchinetti, 2009; Cañellas *et al.*, 2007).

A Esclerose Múltipla (EM) é considerada a doença protótipo das DIDI do SNC. Trata-se da doença neurológica mais comum em adultos jovens caucasianos. A sua etiologia permanece desconhecida mas é provável uma interligação com factores ambientais ainda não identificados e com a existência de susceptibilidade genética. Os marcadores morfológicos da EM são a desmielinização, a inflamação, a gliose e a perda de axónios (Brück, 2005).

Tipicamente, as lesões de EM estão disseminadas por todo o SNC com predilecção pelas zonas dos nervos ópticos, tronco cerebral, espinhal medula, cerebelo e pela substância

branca (SB) periventricular daí o amplo espectro de défices motores, sensitivos e cognitivos que podem estar presentes na EM (Hu *et* Lucchinetti, 2009). Os sinais e sintomas dependem da localização da lesão no SNC. Alguns dos sintomas da EM podem ser pouco específicos, enquanto outros podem ser bastante sugestivos da doença, como por exemplo a oftalmoplegia internuclear bilateral isolada (Hurwitz, 2009).

Até há pouco tempo atrás, qualquer doença inflamatória desmielinizante recidivante do SNC era diagnosticada como EM (Wingerchuk *et al*, 2007). Então, a clarificação destas doenças é importante para permitir a sua distinção de lesões tumorais ou infecciosas, evitando procedimentos diagnósticos e tratamentos agressivos desnecessários, e por outro lado permitir um tratamento e prognóstico mais adequado para o tipo de DIDI em causa (Cañellas *et al.*, 2007).

# HETEROGENEIDADE EPIDEMIOLÓGICA DA EM e VARIANTES

---

A prevalência de EM esta a aumentar e é significativamente maior nas mulheres do que nos homens. É a causa não traumática mais comum de deficiência neurológica em jovens adultos, afectando aproximadamente 1 milhão de adultos (Hu *et* Lucchinetti, 2009). Em Portugal a prevalência é aproximadamente de 50/100.000, ou seja haverá em Portugal pelo menos 5.000 pessoas com EM (Machado *et al.*, 2010).

Usualmente, a idade de apresentação da EM é entre os 15 e os 50 anos, embora existam casos de doença da primeira à oitava década de vida (Hurwitz, 2009).

Várias etiologias têm sido propostas. Pensa-se que pode ser causada pela interacção de múltiplos factores genéticos e ambientais. A forte evidência do envolvimento de factores ambientais advém de estudos sobre prevalência e migração. A prevalência da EM varia consideravelmente a nível geográfico, desde 5/100 000 em muitas áreas de África, América do sul e Ásia, a 100/100 000 na Escócia, zonas da Escandinávia e Canadá, sendo pouco comum nos países em desenvolvimento (Love, 2006; Pandit, 2009). A migração antes dos 15 anos de uma área de elevada prevalência para uma de baixa prevalência reduz a probabilidade de desenvolver EM, por outro lado a migração para uma área de elevada prevalência entre os 11 aos 45 anos aumenta o risco de desenvolver EM (Love, 2006).

A distribuição desigual da EM entre as populações pode ser atribuída a diferenças nos genes, no meio ambiente e na interacção de ambos. Pesquisas de prevalência e incidência poderão ser afectadas, por exemplo, por imprecisão do diagnóstico e pela sobrevivência e, deste modo, essas fontes de erro podem ser responsáveis pelas variações geográficas e temporais. Estudos demonstram existir um aumento quase universal da prevalência e da

incidência de EM, desafiando a teoria aceite da existência de um gradiente latitudinal de incidência de EM na Europa e na América do Norte. No entanto, o gradiente ainda é aparente para a Austrália e Nova Zelândia. O aumento da incidência no sexo feminino deve solicitar estudos epidemiológicos com foco em factores de estilo de vida ocidental do sexo feminino, que tenham mudado nas últimas décadas. Por exemplo: ocupação, tabagismo, obesidade, controle da natalidade e parto (Koch-Henriksen *et Sørensen*, 2010).

Estudos epidemiológicos confirmaram que as variações genéticas são um importante determinante de susceptibilidade para EM, além disso, estas variações também influenciaram a idade de aparecimento dos sintomas, o curso clínico e a resposta ao tratamento. A maior parte do risco genético de desenvolver EM parece estar relacionada com genes da região codificadora das moléculas apresentadoras de antígenos HLA, especialmente o HLA-DRB1 (Oksenberg *et Baranzini*, 2010). A taxa de concordância em gémeos monozigóticos é 25-30%, comparando com apenas 2-5% no caso de gémeos dizigóticos com EM (Love, 2006).

Em relação aos diferentes subtipos clínicos de EM também existem variações epidemiológicas significativas. A idade de início da EM é um forte factor predictor da conversão da EM surto-remissão para a EM secundária progressiva. Quanto mais avançada a idade do doente no início da doença, menor o tempo de conversão para EM secundária progressiva. Uma estimativa do tempo médio entre o início da EM surto-remissão até à conversão em EM secundária progressiva é cerca de 19 anos. O sexo masculino está associado a uma menor de progressão da doença (Rovaris *et al.*, 2006).

As semelhanças patológicas entre a EM e a encefalomielite alérgica experimental (EAE) e a detecção de células T reactivas contra componentes da mielina, foram interpretadas como uma evidência de que a EM é uma doença auto-imune. Outros estudos sugeriram uma

etiologia viral para a EM, sendo os vírus constantemente implicados o vírus Epstein-Barr e o Herpesvirus 6 (Love, 2006).

A ECB é uma doença rara que tem uma idade de apresentação entre os 20 e 50 anos e é mais frequente nas populações orientais (Hu *et al.*, 2009; Lassmann *et al.*, 2007).

A EMAD é uma doença que afecta igualmente ambos os géneros e a principal causa de desmielinização inflamatória aguda em crianças com menos de 10 anos (Morales *et al.*, 2006; Love, 2006).

A incidência e a prevalência da NMO é desconhecida, mas é provável que represente menos de 2% das doenças desmielinizantes do SNC em caucasianos. Nos Japoneses e noutros povos Asiáticos existe uma maior proporção (mais de 30%) de NMO/EM clássica do que nas Sociedades Ocidentais (Misu *et al.*, 2002; Kira, 2003; Wingerchuk *et al.*, 2007). O envolvimento predominante da espinhal medula e do nervo óptico é comum nos doentes asiáticos com EM e trata-se da chamada de “EM óptico-espinhal” (Chan *et al.*, 2009). Acredita-se que em muitos casos, estes doentes são diagnosticados com “EM óptico-espinhal” no Japão, mas na América do Norte e Europa, estes casos já são diagnosticados como NMO (Wingerchuk *et al.*, 2007).

A NMO monofásica tem igual prevalência nos homens e nas mulheres, sendo a idade média de início a segunda década, mas por vezes, pode estender-se até à sétima ou oitava década. Já a NMO recorrente é nove vezes mais prevalente nas mulheres do que nos homens e a idade média de início é pela terceira década de vida. No entanto, a NMO também ocorre em crianças e jovens (Carroll *et al.*, 2010).

O papel da genética na NMO não é claro e parece ser distinto da EM clássica. Há um número crescente de relatos de casos familiares, incluindo gémeos com a mesma idade de início da doença. No Japão, onde o tipo asiático "EM óptico-espinal" é um fenótipo comum, menos de 1% das famílias têm mais de um indivíduo afectado. Estudos sobre a NMO não encontraram uma associação com o alelo HLA-DRB1\*1501 que está associado com a EM típica, mas no Japão a NMO tem sido associada com o alelo DPB1\*0501 (Kuroiwa Y *et al.*, 1975; Yamasaki *et al.*, 1999).

# HETEROGENEIDADE CLÍNICA, PATOLÓGICA E IMAGIOLÓGICA DA EM E VARIANTES

---

## **1- Esclerose Múltipla Protótipo**

A EM é uma doença heterogênea com um largo espectro de apresentação clínica, de localização e frequência das lesões, de anormalidades serológicas e de respostas aos tratamentos imunossupressores/imunomoduladores (Breij *et al.*, 2008).

### **- *Heterogeneidade clínica***

Relativamente à heterogeneidade clínica, o curso clínico da EM é variável e imprevisível, especialmente no início da doença (Morales *et al.*, 2006). Os sinais e sintomas mais frequentemente apresentados pelos doentes são perda de força, perda de sensibilidade, nevrite óptica, ataxia, nistagmo, disfunções vesicais e alterações cognitivas (Lublin, 2005).

As duas características clínicas básicas da doença são os surtos, ou exacerbações, e a progressão da doença (Lublin, 2005), com gradual deterioração da função neurológica. Também pode apresentar uma combinação de períodos de surtos e progressão da doença (Cañellas *et al.*, 2007). Um surto é um episódio de duração igual ou superior a 24 horas, durante o qual ocorre disfunção neurológica. Um surto tem um início agudo-subagudo, um período de estabilização e outro de recuperação com défice residual variável. Os eventos que ocorrem em menos de um mês após o início do surto, são considerados pertencentes ao mesmo episódio. Já a progressão da doença consiste num agravamento progressivo e irreversível da incapacidade neurológica, podendo ser intercalados por períodos estacionários ou de ligeira melhoria. A fase progressiva da doença é estabelecida após um período de 12 meses, e uma vez estabelecida mantém-se ao longo de todo o curso da doença (McDonald *et al.*, 2001).

Os surtos reflectem a apresentação clínica de desmielinização inflamatória focal aguda. A remissão clínica no início da doença é provavelmente devido a resolução da inflamação e do edema circundante, bem como da remielinização. Por sua vez, a progressão de défices neurológicos resultará da acumulação de lesões desmielinizantes com perda axonal e gliose (Morales *et al.*, 2006).

A evolução da doença é caracterizada por quatro subtipos clínicos: EM surto-remissão (EMSR); EM secundária progressiva (EMSP); EM primária progressiva (EMPP); EM progressiva com surtos. A EMSR consiste em surtos intercalados por períodos sem progressão da doença. A EMSP é definida por um período de tempo inicial com surtos e remissões, seguidos de progressão da doença com ou sem exacerbações, ligeiras remissões ou períodos estacionários. Este subtipo é considerado por muitos um resultado irreversível a longo prazo, do subtipo surto-remissão. Na EMPP não existem surtos, a incapacidade provocada pela doença é progressiva desde o seu início, podendo existir períodos estacionários ou de ligeira melhoria. Por último, a EM progressiva com surtos é definida por progressão da doença desde o seu início mas com períodos de exacerbação (Lublin, 2005).

As EMSR e EMSP representam cerca de 85% dos casos, e por isso correspondendo aos mais frequentes cursos clínicos da EM. Nestas formas, a doença começa na 2ª ou 3ª década de vida, é mais frequente nas mulheres (2:1). Apresenta-se como um Síndrome Clínico Isolado (SCI) devido a lesões monofocais ou multifocais no SNC que normalmente envolvem o nervo óptico, a espinhal medula ou o tronco cerebral e o cerebelo. Nestes casos as imagens de RM demonstram lesões subclínicas em 50 ou 75% dos doentes, indicando um processo disseminado no espaço e com risco elevado de desenvolver EM nos anos seguintes (Cañellas *et al.*, 2007; Hurwitz, 2009).



Após vários anos de curso clínico surto-remissão, cerca de 50 % dos doentes não tratados irão desenvolver incapacidade progressiva com ou sem surtos ocasionais e menores períodos de remissão. Durante o curso clínico da EMSP diminui a actividade da lesão e as alterações degenerativas predominam em vez da inflamação, levando a um aumento do volume da lesão hipointensa em T1 e a progressiva atrofia cerebral (Cañellas *et al.*, 2007).

Não existe consenso em relação ao mecanismo responsável pela transição da EMSR para a EMSP. Estudos epidemiológicos e de neuroimagem indicavam que provavelmente a transição era impulsionada pela alta prevalência de alterações neurodegenerativas, mais do que pelas alterações inflamatórias existentes. Esta noção é apoiada pela limitada eficácia dos tratamentos imunomoduladores e imunossupressores, que é menor ainda nas fases avançadas da EMSP (Rovaris *et al.*, 2006).

Referências mais recentes sugerem que na EM progressiva a inflamação também é a força motriz da lesão cerebral. A discrepância com a falta da resposta às terapêuticas imunomoduladoras, pode ser explicada pelos diferentes mecanismos activos na EMSR e EM progressiva. Na EMRR as lesões inflamatórias são caracterizadas pela permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e novas lesões podem aparecer devido à infiltração de células inflamatórias sanguíneas no parênquima do SNC. Como consequência da actividade inflamatória e de outros mecanismos de lesão tecidular, há disfunção mitocondrial que provoca perda de mielina e neurónios mas, enquanto existe número suficiente de neurónios remanescentes intactos, a activação da microglia permanece controlada. No entanto, quando o número de neurónios intactos diminui abaixo de um limiar crítico, deixa de existir bloqueio na activação das células da microglia, pelo que estas células podem tornar-se hiperactivas e criar um ambiente proinflamatório. Este é possivelmente o ponto temporal em que a EMSR se transforma em doença progressiva. Na EM progressiva, a BHE é impermeável ou está

reparada e a actividade inflamatória é encontrada no compartimento das meninges, liberta factores que se difundem para o parênquima do SNC e provocam hiperactividade da microglia que produz quantidades excessivas de factores neurotóxicos. Assim, os mecanismos patológicos distintos que actuam na EM progressiva, explicam o fracasso dos tratamentos imunomoduladores e o seu conhecimento pode revelar novos alvos para o desenvolvimento de novas terapias. O dano mitocondrial é o principal factor que leva à desmielinização e neurodegeneração na EM progressiva. Actualmente a questão é saber o que induz a disfunção mitocondrial (Bradl *et al.*, 2009).

Nos estudos de RM o número de lesões que realçam com o produto de contraste, gadolínio, diminuiu nos doentes que estão a “entrar” na fase da EMSP e diminuem ainda mais nos casos de doença avançada. Os parâmetros quantitativos derivados da RM são mais sensíveis a avaliar a progressão da degeneração, do que as medidas convencionais de carga e actividade da lesão (Rovaris *et al.*, 2006).

A EMPP, que corresponde aproximadamente a 15% dos casos, é caracterizada pela progressão da doença desde o seu início, sem um surto inicial bem definido. Os doentes com este tipo de evolução clínica, habitualmente são mais velhos e tem igual prevalência em mulheres e homens. A apresentação mais frequente é de uma paraparésia espástica lentamente progressiva e menos vezes, por síndromes do cerebelo, do tronco cerebral, visuais, hemiplégia ou cognitivos de evolução progressiva (Cañellas *et al.*, 2007; Hurwitz, 2009).

Na forma progressiva com surtos a doença começa a progredir desde o início, como a forma progressiva primária, mas existem evidentes exacerbações que podem ser seguidas ou não por completa recuperação. Surpreendentemente nas imagens de RM destes doentes, em ponderação T2, verifica-se a existência de poucas lesões e pequenas, a formação mais lenta de

novas lesões com pouco realce de gadolínio, apesar das incapacidades acumuladas pelos doentes (Cañellas *et al.*, 2007).

**Tabela 1 - Diferenças entre a EMSR e EM progressiva.** Adaptado de Bradl et Lassmann, 2009

	EMSR	EM progressiva
Realce do contraste nas imagens de RM	+++	(+)/-
Resposta a tratamentos anti-inflamatórios/imunomoduladores	+++	-
Diferenças patológicas:		
• Lesões inflamatórias focais com variável destruição de axónios	+++	++ (ligeira expansão no limite da lesão)
• Lesão difusa na SBAN	+	+++
• Substância cinzenta desmielinizada (córtex cerebral e cerebelar)	+	+++

O envolvimento predominante da espinhal medula e do nervo óptico é comum nos doentes asiáticos com EM, trata-se da chamada de EM óptico-espinhal (Chan *et al.*, 2009).

### **- Heterogeneidade patológica**

#### **Desmielinização**

Habitualmente as lesões de EM estão localizadas à volta de vasos de médio calibre, são redondas ou ovais, com limites bem definidos, apresentando por vezes projecções em forma de dedo. Nas lesões focais a desmielinização está especialmente associada a inflamação e o infiltrado inflamatório é constituído por macrófagos e linfócitos. O infiltrado inflamatório também pode ser encontrado na substância branca aparentemente normal (SBAN), na

substância cinzenta (SC), nas meninges e em alguns casos na retina (Lassmann *et al.*, 2006).

Nas placas de EM existe uma grande heterogeneidade de padrões de desmielinização, de processos de inflamação e remielinização (Lucchinetti *et al.*, 2005). O processo de desmielinização é heterogéneo entre doentes mas é homogéneo entre as várias lesões do mesmo indivíduo (Lucchinetti *et al.*, 2000).

Uma única placa de EM pode demonstrar áreas em diferentes estádios de desmielinização, incluindo desmielinização activa inicial ou tardia, assim como áreas com desmielinização inactiva (completamente desmielinizada) e com ou sem remielinização. As lesões de desmielinização activas são definidas por um infiltrado inflamatório variável, constituído maioritariamente por macrófagos, astrócitos reactivos e acumulação de linfócitos. Os estádios de desmielinização podem ser definidos usando colorações imuno-histoquímicas que marcam os produtos de degradação da mielina presentes nos macrófagos. Ou seja, anticorpos contra proteínas “minor” da mielina, como a glicoproteína associada à mielina (MAG) e a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG), e anticorpos contra proteínas “major” da mielina, como a proteína básica da mielina (MBP) e a proteína proteolípida (PLP). As proteínas “minor” são degradadas em 1 a 2 dias, enquanto as “major” são detectadas nos macrófagos por um período de 6 a 10 dias (Morales *et al.*, 2006).

A presença simultânea de astrócitos reactivos e macrófagos é a característica que define uma lesão activa. As lesões desmielinizantes activas iniciais são caracterizadas por macrófagos carregados com grânulos contendo proteínas “minor” e proteínas “major” da mielina e por astrócitos reactivos. Os macrófagos nas lesões activas tardias contêm apenas as proteínas de degradação lenta, isto é, as proteínas “major”. As lesões crónicas inactivas da EM são caracterizadas por hipocelularidade, gliose e densidade axonal marcadamente

reduzida e podem apresentar inflamação crónica perivascular difusa (Lassmann *et al.* Wekerle, 2006).

Lucchinetti *et al.* descreveu quatro padrões (I, II, III e IV) de desmielinização em amostras de doentes com EM, utilizando os seguintes critérios: localização e extensão das placas, grau de destruição dos oligodendrócitos, grau de remielinização, evidência imunopatológica de deposição de imunoglobulinas ou complemento activado e perda de proteínas da mielina. O alvo principal no mecanismo patogénico dos padrões I e II parece ser a mielina, enquanto os padrões III e IV apresentam perda primária de oligodendrócitos. Os padrões I e II foram possíveis de reproduzir em animais modelos de desmielinização inflamatória. Foi constatado que apesar da variabilidade patológica apresentada entre doentes, todas as lesões activas num único indivíduo revelaram ser consistentes com apenas um dos padrões descritos (Kornek *et al.* Lassmann, 2003).

Nas biopsias e amostras de autópsias dos 82 doentes utilizados para descrever estes padrões, 70% das lesões apresentavam padrões desmielinizantes caracterizados pela destruição primária da mielina e 30% por lesão primária do oligodendrócito (Lucchinetti *et al.*, 2000).

No padrão I existem predominantemente macrófagos e linfócitos T, todas as proteínas da mielina estão diminuídas, os oligodendrócitos estão presentes no limite da placa apesar de em número reduzido e a remielinização é extensa (Lucchinetti *et al.*, 2000). Admite-se que a lesão dos tecidos poderá ser mediada por moléculas produzidas pelos macrófagos activados (enzimas proteolíticas e lipolíticas, moléculas envolvidas na lesão oxidativa, citocinas, citotóxicas e excitotoxinas). Adicionalmente existe evidência de toxicidade directa mediada pelos linfócitos T presentes nas lesões (Lassmann *et al.* Wekerle, 2006). As placas do padrão I são semelhantes às lesões da encefalomielite experimental aguda (EAE), na qual se acredita

que a destruição dos tecidos é mediada fundamentalmente por produtos tóxicos produzidos por macrófagos activados (Lucchinetti *et al.*, 2000).

A principal característica que distingue as lesões do padrão I do II é a precipitação de imunoglobulinas e a activação do complemento nas regiões de destruição activa da mielina (Lucchinetti *et al.*, 2000). A desmielinização mediada por anticorpos também está associada com números significativamente mais elevados de linfócitos B e plasmócitos (Lassmann *et al.*, 2006). O padrão II assemelha-se à EAE induzida por MOG onde a desmielinização é mediada por anticorpos (Lucchinetti *et al.*, 2000). Na Neuromielite Óptica (NMO) o mecanismo responsável pela desmielinização e destruição dos tecidos é o mesmo (Lennon *et al.*, 2005). Os padrões I e II estarão mais associados às lesões de EM nos estádios crónicos precoces (Lassmann *et al.*, 2006).

O padrão III, embora ainda contenha muitos macrófagos e células T infiltradas, as lesões são caracterizadas por margens mal definidas e por preservação da mielina perivascular, não existindo evidência de activação do complemento. Existe uma perda preferencial da MAG na margem da placa activa, por uma extensiva apoptose de oligodendrócitos com remielinização limitada. As placas desmielinizantes concêntricas e alternadas na ECB estão incluídas neste padrão de desmielinização (Barnett *et al.*, 2009).

Perante estas características, foi sugerido que as lesões do padrão III possam ser induzidas por uma perturbação funcional dos oligodendrócitos. Este padrão é descrito como uma oligodendrogliopatia distal colocando a hipótese de poder ser induzido por um vírus (Lucchinetti *et al.*, 2000). Outros estudos sugerem que a preservação da mielina perivascular é consistente com a possibilidade de a lesão tecidular ser induzida por hipóxia (Aboul-Enein *et al.*, 2003). A hipóxia poderá resultar do edema e da inflamação das paredes dos vasos da microcirculação, assim como da lesão mitocondrial mediada por espécies reactivas de

oxigénio e nitrogénio. Este padrão estará associado a doentes com EM aguda (Lassmann *et al.*, 2006).

No padrão IV o infiltrado inflamatório é semelhante ao do padrão I. Apresenta degeneração dos oligodendrócitos apesar da aparência normal da região peri-placa de SB, mas não existem evidências de perda de MAG, nem de activação do complemento (Morales *et al.*, 2006). Observou-se a existência de morte celular de oligodendrócitos sem características de apoptose, ausência de remielinização e a presença de ácido desoxirribonucleico (ADN) fragmentado nos oligodendrócitos da SB da periplaca, o que pode indicar que estas células possam estar mais vulneráveis à agressão (Lucchinetti *et al.*, 2000). A lesão dos oligodendrócitos na SB imediatamente adjacente aos limites das placas sugeriu que o mecanismo patogénico responsável seria a lesão primária destas células com desmielinização secundária (Lucchinetti *et al.*, 2005). Foram identificados alguns genes que possivelmente estarão implicados numa agressão mais destrutiva dos tecidos nas doenças inflamatórias desmielinizantes, tais como o gene de apolipoproteína E, ADN mitocondrial, o gene 2 da ataxia espinhocerebelar e o gene que codifica a proteína p53. Este padrão é o mais raro e poderá estar associado exclusivamente aos cursos clínicos rapidamente progressivos da EM (Barnett *et al.*, 2009).

A demonstração de uma correlação significativa entre a histologia das lesões e o curso clínico da doença ainda não foi possível, aparentemente os padrões imunopatológicos de desmielinização não se correlacionaram com os cursos clínicos da EMSR, EMSP, EMPP ou EM progressiva com surtos (Morales *et al.*, 2006). No entanto, outros estudos neuropatológicos sugerem diferentes características histológicas na EMPP, comparando com as características da EMSR e da EMSP, nomeadamente um processo inflamatório menor,

perda de oligodendrócitos mais acentuada, perda axonal mais extensa e evidências de destruição axonal continua (Lucchinetti *et* Bruck, 2004).

### **Remielinização**

A remielinização é a forma eficaz de proteger os axónios. Estes, quando desmielinizados são particularmente susceptíveis ao meio inflamatório, e assim podem predispor a patologia axonal secundária, a qual caracteriza a fase progressiva da EM. Existe uma forte correlação entre o nível de lesão axonal e os défices funcionais na EM (Rodriguez, 2007).

São conhecidas muitas moléculas efectoras comuns à desmielinização e remielinização (anticorpos, macrófagos, células T), de facto, os dois processos patológicos podem estar presentes simultaneamente na mesma placa de EM (Rodriguez, 2007).

A remielinização por vezes ocorre apenas periféricamente, outras vezes ocorre em toda a lesão. As placas com remielinização completa são chamadas de “shadow plaques”. Estas estão marcadas por áreas com marcada redução da densidade da mielina e por bainhas de mielina finas. No interior das placas activas nas fases iniciais da EM, é frequentemente encontrada remielinização extensa. Isto parece ser possível graças a células progenitoras de oligodendrócitos recrutadas para o local de desmielinização. Acreditava-se que nos doentes com EM progressiva, a remielinização é escassa ou ausente (Lassmann *et al.*, 2007). No entanto, noutro estudo foi observado que a presença de “shadow plaques” é significativa e que estas não são restritas às fases iniciais da EM, mas que ocorrem em todos os subtipos da doença, inclusivamente na EMPP. No entanto, não se sabe porque é que em alguns doentes a capacidade de remielinização está aumentada e noutros está reduzida ou ausente, mas a localização das lesões parece estar relacionada com o potencial de remielinização das placas, uma vez que as placas subcorticais ou profundas na SB apresentaram maior potencial de



remielinização do que as placas periventriculares (Patrikios *et al.*, 2006). Outro estudo refere que as áreas de remielinização são mais vulneráveis e a novos episódios desmielinizantes do que a SBAN (Bramow *et al.*, 2010).

Foram descritos dois padrões lesionais dos oligodendrócitos. Cerca de 70% dos doentes com EM têm placas caracterizadas por relativa preservação de oligodendrócitos e remielinização extensa, sendo referidas como lesões dos oligodendrócitos tipo I. Os oligodendrócitos presentes nestas placas são provenientes de células progenitoras, uma vez que apresentam ácido ribonucleico mensageiro e proteína proteolípídica (PLP), que está presente em células indiferenciadas e maduras, mas não existe MOG que só está presente em células maduras. Aproximadamente 30% dos doentes com EM apresentam o padrão de lesão dos oligodendrócitos tipo II, definido pela reduzida preservação dos oligodendrócitos e limitada ou nenhuma remielinização. Foi demonstrada uma correlação negativa entre a densidade de macrófagos e de linfócitos T CD<sub>8</sub> e a densidade de oligodendrócitos em qualquer estágio das lesões. Esta correlação inversa pode sugerir que os macrófagos e as células T citotóxicas têm um papel importante na redução da preservação dos oligodendrócitos e da remielinização. Enquanto a lesão dos oligodendrócitos tipo I está mais frequentemente associada com os padrões tipo I e II de desmielinização, a diminuição da preservação dos oligodendrócitos, lesão dos oligodendrócitos tipo II, está associada aos padrões tipo III e IV (Morales *et al.*, 2006).

O papel da inflamação na inibição e/ou na promoção da remielinização é relevante e é importante clarificar esta questão, porque as actuais terapêuticas da EM visam a inibição da inflamação, mas podem ser deletérias para a remielinização espontânea que ocorre na EM (Rodriguez, 2007).

Microscopicamente pode ser difícil distinguir a remielinização das lesões activas de EM com desmielinização incompleta. No entanto, embora ambas sejam caracterizadas por bainhas

de mielina finas, cortadas e com irregularidade estrutural, nas lesões com desmielinização activa existem linfócitos T e macrófagos com grânulos que contêm produtos de degradação da mielina. Além disso, a remielinização pode ser confundida com degeneração secundária (Walleriana), apesar ambas serem caracterizadas por áreas com perda de mielina e a degeneração Walleriana também apresenta redução de axónios e não possui células T infiltradas. A remielinização activa também pode ocorrer em lesões com concomitante desmielinização, o que complica ainda mais a identificação da remielinização em lesões de EM (Morales *et al.*, 2006).

### **Perda axonal**

A inflamação e a desmielinização parecem ser, em grande parte, reversíveis. Já o défice funcional resultante da degeneração dos axónios é permanente e apesar de começar precocemente na evolução da doença, a reserva funcional do SN parece impedir que seja clinicamente visível no início da doença. No entanto, a incapacidade torna-se evidente com a evolução da doença e o esgotamento da plasticidade do SNC. A destruição axonal ocorrerá em dois contextos, na actividade inflamatória desmielinizante e nas lesões desmielinizantes crónicas (Lassmann, 2003).

A desmielinização dos axónios provoca uma extrema redução na velocidade de propagação do potencial de acção, que se traduz por atraso de condução nos potenciais evocados. Além disso, a desmielinização dos axónios provoca uma rápida e desregulada excitabilidade dos neurónios, que pode ser responsável pela clínica de “flashes” de luz associados ao movimentos dos olhos (fotópsia) e ao sinal de Lhermitte. Apesar da excitabilidade neuronal aumentar, os neurónios desmielinizados têm dificuldade em manter o potencial de acção ao longo de todo o axónio e com o uso frequente, acabam por entrar em fadiga, levando a défices neurológicos transitórios, que muitas vezes ocorrem após o

exercício, ou após um banho quente (fenómeno de Uhthoff). Os doentes com EM estão geralmente cansados durante a actividade física e funções cognitivas, recuperando lentamente. As bainhas de mielina funcionam com um isolamento físico e eléctrico dos axónios vizinhos, a desmielinização leva a existência de conexões efáticas entre os axónios adjacentes, provocando sintomas paradoxais como a neuralgia do trigémio, ataxia, disartria, ou postura tetânica dolorosa dos membros durante pouco minutos (Compston *et* Coles, 2002).

As incapacidades acumuladas ao longo do tempo são associadas a persistente disfunção e perda axonal. A maior parte da perda axonal ocorre durante a formação das lesões e é mais pronunciada nas placas com actividade inflamatória desmielinizantes activas mas, até nas lesões inactivas ocorre perda axonal. A disfunção axonal aguda pode ser reflectida pela redução reversível do N-acetil aspartato (NAA) na espectroscopia por RM (Kornek *et* Lassmann, 2003).

A lesão axonal aguda é definida pela extensão de oligodendrócitos perdidos, pela expressão da proteína precursora amilóide (APP), marcador de lesão axonal recente, e pelo grau crónico de perda axonal em relação à SBAN. A lesão axonal é correlacionada com o grau de desmielinização e características inflamatórias. A perda axonal aguda aumenta com a densidade de macrófagos e de linfócitos T CD<sub>8</sub> dentro das placas de EM, quer esteja em desmielinização activa, inactiva ou em remielinização (Morales *et al.*, 2006).

A inflamação origina vários produtos que podem ser responsáveis pela destruição axonal, nomeadamente a citotoxicidade mediada por células T, as proteases e o óxido nítrico provenientes dos macrófagos, a microglia activada, os anticorpos e a hipóxia (Lassmann, 2003). No entanto, desconhece-se se a inflamação presente nas lesões activas será suficiente para produzir lesão nos axónios ou se esta ocorrerá por mecanismos imunopatológicos específicos (Stadelmann, 2007).

Foi observado maior grau de perda axonal em lesões desmielinizantes na EMPP comparando com a EMSP. Quanto ao grau de perda axonal na SBAN foi similar em ambos os subtipos da doença. Como a perda axonal é mais extensa nas áreas de desmielinização na EMPP, sugere-se que neste subtipo clínico, os axónios serão mais vulneráveis a danos em relação às lesões desmielinizantes da EMSP, o que pode explicar a elevada taxa de perda axonal observada nesses doentes apesar dos baixos níveis de desmielinização (Tallantyre *et al.*, 2009).

O facto de ocorrer perda axonal aguda, mesmo na ausência degradação da mielina, também pode sugerir que um componente isquémico contribui na patologia da lesão. Acredita-se que os défices clínicos ocorrem apenas quando se atinge um limiar de perda axonal, além do qual os recursos compensatórios do SNC se esgotam. Assim, a perda crónica e progressiva de axónios deve ser a principal causa do progressivo declínio neurológico típico da EMPP (Morales *et al.*, 2006).

Existe uma heterogeneidade inter-individual nas lesões de EM no que se refere ao grau de lesão axonal, mas existe homogeneidade intra-individual porque as lesões que um indivíduo exhibe têm todas o mesmo padrão de desmielinização, a mesma densidade oligodendrócita e extensão de remielinização e idêntico grau de perda axonal (Morales *et al.*, 2006). Outro estudo, pelo contrário descreve um padrão homogéneo de desmielinização nas lesões activas em doentes com EM estabelecida, referindo que a heterogeneidade observada por outros investigadores estaria relacionada com diferentes estágios de formação das lesões. Refere também que as lesões que possuem apoptose extensa de oligodendrócitos representam o estágio inicial de formação das mesmas (Breij *et al.* 2008).

### **Substância branca aparentemente normal**

A SBAN nas imagens de RM, apresenta alterações significativas nos doentes com EM, particularmente nos doentes em fase progressiva da doença, devido a um processo inflamatório difuso. O infiltrado inflamatório é maioritariamente constituído por células T CD<sub>8</sub>. A inflamação está associada com activação da microglia e com lesão axonal difusa. A degeneração Walleriana secundária existe na EM e contribui para a degeneração na SBAN (Lassmann *et al.* 2007).

A clínica e as imagens de RM sugerem que a inflamação e a formação de novas lesões na SB estão na base da EMSR, enquanto nas fases progressivas da doença, novas lesões inflamatórias são raras, mas a atrofia difusa da SB, da SC e as alterações na SBAN tornam-se proeminentes (Lassmann *et al.* 2007).

A utilização de técnicas especiais de RM como a magnetização de transferência e a espectroscopia, demonstram a existência de alterações estruturais na SBAN através de alterações difusas do sinal e por diminuição dos níveis de NAA, usado como marcador de neurodegeneração (Lassmann *et al.* Wekerle, 2006).

O mecanismo que leva a lesão difusa da SBAN é desconhecido. Uma investigação com microarrays demonstrou uma diminuição na expressão dos genes envolvidos no metabolismo energético mitocondrial (Lassmann *et al.* 2007).

### **- Diagnóstico**

O diagnóstico de EM é essencialmente clínico, mas a RM contribui para o diagnóstico evidenciando o tipo e a localização das lesões mas também a sua disseminação no tempo (Cañellas *et al.*, 2007).

Os critérios de diagnóstico de McDonald propostos em 2001 e revisto em 2005, continuavam a ser considerados ambíguos em determinadas áreas por alguns neurologistas (Hawkes *et* Giovannoni, 2010). Recentemente foi realizada uma nova revisão aos critérios de diagnóstico de McDonald (Tabela 2). Nestes a utilização das imagens de RM para demonstrar a disseminação das lesões no espaço e no tempo foi simplificada. Embora o diagnóstico possa ser realizado com base exclusivamente na clínica, a RM pode suportar, suplementar ou até mesmo substituir alguns critérios clínicos (Polman *et al.*, 2011).

Estes critérios se forem aplicados em idade pediátrica, ou em populações asiáticas ou latino-americanas, devem ser acompanhados de uma avaliação cuidadosa da possibilidade de existirem outras explicações para o caso. Nomeadamente o diagnóstico diferencial de EMAD, no caso das crianças e de NMO em populações asiáticas e latino-americanas. Os critérios de McDonald foram desenvolvidos tendo por base dados essencialmente de adultos caucasianos europeus ou norte-americanos, e por isso a sua aplicação em crianças e em populações asiáticas e latino-americanas é questionada (Polman *et al.*, 2011).

A EM não está associada com um biomarcador específico, embora seja característica da EM a síntese intratectal de IgG oligoclonal, ainda não estão identificados antígenios alvo (Wingerchuk *et al.*, 2007). A análise do LCR poderá fornecer informações importantes para o diagnóstico do subtipo clínico EMPP (Lublin, 2005).

Tabela 2: Critérios de McDonald 2010 para o diagnóstico de EM. Adaptado de Polman *et al.*, 2011

Apresentação Clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
➤ <b>Dois ou + surtos; evidência clínica objectiva de duas ou + lesões ou evidência clínica de uma lesão com história de surto prévio</b>	➤ Nenhum
➤ <b>Dois ou mais surtos; evidência clínica objectiva de uma lesão</b>	➤ <u>Disseminação espacial demonstrada por:</u> Uma ou mais lesões em T2 em pelo menos 2 das 4 regiões da EM típica no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou espinhal medula); <b>ou</b> novo surto que implique outro local do SNC
➤ <b>Um surto; evidência clínica objectiva de duas ou + lesões</b>	➤ <u>Disseminação no tempo, demonstrada por:</u> Presença simultânea de lesões assintomáticas com realce ao gadolínio e que não realçam, em qualquer altura; <b>ou</b> nova lesão em T2 e/ou que realça com gadolínio, observada no seguimento por RMN, independentemente do tempo, com RM de referência anterior; ou novo surto clínico que implique outro local do SNC
➤ <b>Um surto; Evidência clínica objectiva de uma lesão (Síndrome clínico isolado)</b>	➤ <u>Disseminação no espaço e no tempo, demonstrada por:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Disseminação no espaço:</b> Uma ou mais lesões em T2 em pelo menos 2 das 4 regiões da EM típica no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou espinhal medula); <b>ou</b> novo surto clínico</li> <li>• <b>Disseminação no tempo:</b> Presença simultânea de lesões assintomáticas com realce ao gadolínio e que não realçam, em qualquer altura; <b>ou</b> nova lesão em T2 e/ou que realça com gadolínio, observada no seguimento por RMN, independentemente do tempo, com RM de referência anterior; ou novo surto clínico que implique outro local do SNC</li> </ul>
➤ <b>Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)</b>	➤ <u>Um ano de progressão da doença</u> (determinado retrospectivamente ou prospectivamente) <u>+ 2 dos 3 seguintes critérios:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidência de disseminação no espaço cerebral baseada em uma ou mais lesões T2 nas regiões características da EM (periventricular, justacortical, ou infratentorial)</li> <li>2. Evidência de disseminação na espinhal medula baseada em duas ou mais lesões T2 na medula</li> <li>3. LCR positivo (evidências de focalização isoelectrica de bandas oligoclonais e/ou elevado índice de IgG)</li> </ol>

## **2- Doenças inflamatórias desmielinizantes fulminantes**

### **- Doença de Marburg**

A variante de Marburg é uma DIDI aguda do SNC, rara, com progressão rápida para a morte em um ano após a apresentação. Contrariamente à EM protótipo, esta é tipicamente monofásica e a maior parte das vezes progressiva e fatal (Morales *et al*, 2006 e Simon *et Kleinschmidt-DeMaster*, 2008). Foi pela primeira vez relatada em 1906 por Otto Marburg. O primeiro caso relatado tratava-se de uma mulher de 30 anos que desenvolveu cefaleias, confusão, vômitos, ataxia da marcha com hemiparésia esquerda e em um mês provocou a morte da doente (Tselis *et al.*, 2006). Outros casos podem ser mais típicos de EM mas, sempre com uma progressão agressiva. A morte pode ocorrer no início na doença, dentro de semanas ou meses após a apresentação, devido a lesão cerebral grave e generalizada, ou mais provavelmente devido ao envolvimento agudo do tronco cerebral ou da medula cervical superior (Simon *et Kleinschmidt-DeMaster*, 2008).

Neuropatologicamente a doença de Marburg apresenta múltiplas lesões desmielinizantes focais, com diferentes idades de desenvolvimento, sendo estas mais destrutivas quando comparadas com as lesões típicas de EM (Simon *et Kleinschmidt-DeMaster*, 2008). As lesões são multifocais, disseminadas, mas posteriormente fundem-se e formam uma extensa placa de SB. As lesões na doença de Marburg são caracterizadas por uma infiltração maciça de macrófagos, perda axonal grave e necrose extensa. Existe uma desmielinização inflamatória, com astrocitose, com linfócitos T perivascularmente infiltrados e os macrófagos possuem produtos de degradação recente da mielina (Morales *et al*, 2006; Tselis *et al.*, 2006; Simon *et Kleinschmidt-DeMaster*, 2008).



Por enquanto, não existem medidas laboratoriais, achados clínicos ou radiológicos que permitam com precisão e confiança distinguir a variante de Marburg da EM (Morales *et al.*, 2006). Um estudo demonstrou que podem existir pequenas diferenças na mielina dos doentes com doença de Marburg, uma vez que a PBM isolada da SB de um doente tinha peso molecular mais elevado do que a PBM de um cérebro normal, o que poderia resultar em uma ligação mais fraca na mielina destes axónios e deste modo, alterar a antigenicidade da mielina (Tselis *et al.*, 2006). Estudos mais recentes de imunopatologia sugerem que ocorre activação de imunoglobulinas (especialmente IgG) e do complemento em regiões de desmielinização activa, sugerindo que anticorpos são responsáveis por alguma parte ou por todo o processo desmielinizante (Genain *et al.*, 1999, Storch *et al.*, 2000).

O LCR é muitas vezes anormal, mas sem uma característica específica, podendo existir um ligeiro aumento do número de proteínas mas sem pleocitose. Apesar dos estudos de imagens serem escassos, geralmente mostram lesões profundas da SB, algumas periventriculares, com aumento do sinal em T2, com efeito de massa e com um padrão em “anel aberto”(Tselis *et al.*, 2006).

### **- Esclerose Concêntrica de Baló (ECB)**

A ECB é uma doença inflamatória desmielinizante do SNC com relação incerta com a EM. O primeiro caso descrito foi de uma jovem de 23 anos estudante que começou a sentir dificuldade em escrever. Nas semanas seguintes começou a sentir falta de força e dormência no hemicorpo esquerdo, juntamente com cefaleias, náuseas e vômitos. Em pouco tempo ficou acamada, incontinente e desenvolveu espasmos no hemicorpo direito, acabando por morrer 2 meses após o início da doença. O exame do cérebro pós-morte revelou um tipo incomum de lesão da SB, que consistia em camadas brancas e cinzentas concêntrica e alternadas. Estas

lâminas de desmielinização concêntricas são o marcador patológico da doença (Tselis *et al.*, 2006), o qual pode ser encontrado em todo o neuroeixo, incluindo na espinhal medula, quiasma óptico, cerebelo, tronco cerebral e cérebro supratentorial (Simon *et Kleinschmidt-DeMaster*, 2008).

A apresentação clínica pode ser aguda ou subaguda com défices neurológicos progressivos, multifocal e incluir alterações comportamentais. Os casos clínicos relatados descrevem apresentações como: hemiparésia aguda; tetraparésia com confusão e convulsões; cefaleias e hemiparésia; ataxia, hemiparésia e agitação; afasia sensitiva; disartria; disfagia; e fadiga (Tselis *et al.*, 2006).

Clinicamente é indistinguível das variantes fulminantes da EM, as quais são caracterizadas por um curso monofásico agudo e progressivo, muitas vezes fatal em semanas ou meses após o início. Os défices neurológicos típicos incluem cefaleias, alteração do estado mental e cognitivo, afasia, convulsões, e aumento da pressão intracraniana. No entanto estes sintomas cerebrais são comuns à maioria das DIDI fulminantes (Morales *et al.*, 2006), pelo que, a ECB tem um padrão lesional que permite identificar a doença, em vez de um diagnóstico clínico.

Os casos de ECB relatados na literatura eram diagnosticados por autópsia, pelo que havia um forte viés de selecção dos casos letais. No entanto, com a RM tem-se observado casos em que as lesões de ECB co-existem com as lesões típicas de EM em doentes com curso clínico típico de EM, embora alguns doentes estejam gravemente afectados. A co-existência de lesões de ECB com lesões típicas de EM (não concêntricas) é reconhecida por estudos neuropatológicos. Clinicamente foi descrito um curso benigno e monofásico de ECB, com resolução da patologia e da clínica ao longo do tempo e outro caso multifásico com um curso semelhante à MS mas auto-limitado e com resposta à terapêutica (Simon *et Kleinschmidt-DeMaster*, 2008).

As lesões patológicas da ECB são caracterizadas pela presença de lesões concêntricas formadas por círculos alternados de tecido desmielinizado com tecido mielinizado sem lesão (Lassmann *et al.*, 2007).

Nas camadas em desmielinização activa existe infiltração perivascular de linfócitos T e macrófagos, perda de mielina e astrócitos reactivos. O processo inflamatório que provoca a desmielinização nem sempre preserva os axónios, e por isso a perda axonal pode ser intensa em áreas de lesão activa. Tanto os linfócitos TCD<sub>8</sub> como os CD<sub>4</sub> estão presentes nas lesões desmielinizantes e acredita-se que surgem sequencialmente, primeiro os linfócitos TCD<sub>4</sub> e depois CD<sub>8</sub>. Foi demonstrada diminuição da transcrição de proteínas de mielina associadas a mRNA específicos (proteína básica da mielina, proteína proteolípídica), perda de oligodendrócitos nas regiões de desmielinização, e preservação de axónios nas áreas limites. A infiltração inflamatória perivascular, típica das placas de EM está presente nas áreas de desmielinização activa (Tselis *et al.*, 2006).

Vários mecanismos foram sugeridos para este padrão lesional como a isquémia, a remielinização ou a difusão de factores mielo-tóxicos solúveis na matriz extracelular (Lassmann *et al.*, 2007). No entanto, um estudo recente baseado na análise de 12 casos de autópsia de casos demonstrou que todas as lesões concêntricas desmielinizantes activas demonstravam um padrão de desmielinização sugestivo de lesão tecidual por hipóxia (Hu *et al.*, 2009). A presença de proteínas que pré-condicionam hipóxia, como a enzima óxido nítrico síntase induzida, o factor indutor de hipóxia 1-alfa e a proteína de choque térmico sugerem que estas devem ter um papel importante na mediação de lesão tecidual e contribuem para as lesões concêntricas típicas da ECB. Assim, a activação precoce de lesões concêntricas na ECB são caracterizadas por apoptose primária dos oligodendrócitos e perda selectiva de MAG, como no padrão III das lesões de EM (Morales *et al.*, 2006).

Num estudo de RM de cinco doentes com ECB, no qual as lesões foram marcadas para reforçar as camadas concêntricas, verificou-se que as camadas periféricas correspondiam a lesões mais recentes do que as que estavam próximas do centro (Tselis *et al.*, 2006). Os anéis de ECB habitualmente realçam após contraste e pensa-se que as zonas de realce correspondam a zonas de desmielinização (Simon *et* Kleinschmidt-DeMaster, 2008).

Na maioria dos casos de ECB o LCR é normal, sem pleocitose e sem bandas oligoclonais. (Tselis *et al.*, 2006).

### ***- Encefalomielite Aguda Disseminada e variantes***

A EMAD não é normalmente considerada variante de EM mas é aqui discutida por duas razões: primeiro porque é muitas vezes um diagnóstico diferencial da EM e das suas variantes; segundo porque não existe uma apresentação clínica estereotipada, e recentes casos descrevem características clínicas e imagiológicas arbitrárias, casos de ADEM recorrente ou multifásica que complicam a nosologia das doenças desmielinizantes e por isso, a distinção destas doenças da EM não é convincente (Wingerchuck, Lucchinetti, 2007).

#### **EMAD - Monofásica**

O espectro EMAD inclui vários síndromes clínicos monofásicos, ligados pelo traço comum de desmielinização perivenosa. Neste espectro inclui-se a EMAD idiopática, a encefalomielite pós-infecciosa, a encefalomielite pós-vacinal e a leucoencefalomielite hemorrágica aguda (Wingerchuck, 2003).

A EMAD é uma doença desmielinizante, classicamente monofásica e imuno-mediada que afecta predominantemente crianças (Simon *et* Kleinschmidt-DeMaster, 2008).

A EMAD monofásica é definida por ser o primeiro surto de uma possível afecção desmielinizante ou inflamatória, com clínica aguda ou subaguda que atinge áreas focais ou multifocais do SNC. A clínica inclui obrigatoriamente sinais de encefalomyelite, como mudança do comportamento (confusão, irritabilidade excessiva) e/ou alterações de consciência. A presença desta sintomatologia permite distinção da EMAD de SCI. Pode causar um largo espectro de défices neurológicos focais ou multifocais, mas a doença deve ser seguida de melhoria clínica e imagiológica, apesar de existir a possibilidade de défices residuais. As alterações sintomáticas ou imagiológicas que ocorrem durante os 3 meses seguintes ao início da sintomatologia são consideradas o mesmo episódio (Krupp *et al.*, 2007).

Na EMAD os sinais de meningoencefalopatia (meningismo, alterações de consciência, convulsões focais ou generalizadas, e até psicose) também podem estar associados com outras formas fulminantes de EM, como a Doença de Marburg e a ECB. A fase aguda é precedida por pródromos, constituídos por febre, mal-estar e mialgias. Cerca de 70% dos doentes relatam uma infecção viral ou bacteriana precedente, ou recente de vacinação. Algumas das infecções virais associadas com EMAD incluem: Sarampo, Parotidite, Rubéola, Varicela, Vírus *Epstein Barr*, *Citomegalovirus*, Vírus *Herpes Simplex*, Hepatite A e vírus da *Coxsackie*. Menos vezes, a EMAD pode ser desencadeada por infecções bacterianas, provocadas por *Mycoplasma pneumoniae* e raramente por *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira* e *Streptococcus* do grupo A. As vacinas associadas com a doença foram a da raiva, tosse convulsa, difteria, sarampo, parotidite, rubéola e gripe (Morales *et al.*, 2006).

Neuropatologicamente a EMAD é caracterizada por inflamação e desmielinização perivenular, com relativa preservação axonal. Nos espaços perivasculares de Virchow-Robin encontram-se células mononucleares infiltradas e as lesões perivenulares na EMAD mostram

estados iguais de desmielinização ao mesmo tempo, contrariamente as lesões de EM. Em contraste com a marcada gliose que caracteriza a maioria das outras DIDI, os astrócitos reactivos são raros nas lesões de EMAD. Do mesmo modo, a perda axonal pode ser extensa na EM e nas suas variantes, mas na EMAD os axónios são relativamente preservados (Morales *et al*, 2006). No entanto, foram descritas características patológicas diferentes, como um padrão de desmielinização tipo “manga” que rodeia vénulas e está associado a um infiltrado inflamatório dominado por macrófagos. Estas lesões estão distribuídas pelo cérebro e pela espinhal medula e aparentemente têm todas a mesma idade histológica. São necessários mais estudos para determinar se este padrão patológico está subjacente ao espectro da EMAD (Wingerchuck, Lucchinetti, 2007).

Actualmente a desmielinização perivenular é considerada o marcador patológico da EMAD e estará associada com às apresentações clínicas com meningoencefalopatia e o curso clínico monofásico da doença (Young *et al.*, 2010).

A translação de estudos feitos em animais modelos (EAE) para humanos com EMAD indicam que mecanismos como o mimetismo molecular ou a infecção directa do SNC com secundária activação da cascata inflamatória, podem ter um importante papel na patogenia da EMAD. A hipótese do mimetismo molecular sugere que o patógeno e o hospedeiro são estruturalmente semelhantes, o suficiente para induzir a activação de células T mas não é suficiente para induzir tolerância (Wingerchuck, Lucchinetti, 2007).

As RM mostram lesões multifocais (raramente uma lesão focal) hiperintensas, envolvendo predominantemente a SB e sem evidências de alterações prévias na mesma. As lesões são extensas, 1 a 2 cm, e localizadas na SB supra ou infratentorial (Krupp *et al.*, 2007). As lesões localizadas na SC cortical, no tálamo, e nos gânglios da base são mais frequentes na EMAD do que na EM, e muitas vezes mostram alguma simetria. As lesões de EMAD na

espinhal medula podem ser largas e edemaciadas, mais do que na EM, e parecidas a lesões agudas de Neuromielite Óptica (NMO). Em relação às bandas oligoclonais, se presentes são mais a favor de EM do que de EMAD, no entanto não são resultados específicos de EM (Simon *et* Kleinschmidt-DeMaster, 2008).

A EMAD pode mimetizar a EM no período de apresentação, mas também durante meses ou anos após a apresentação. Como o prognóstico e a terapêutica ideal para a EM e para a EMAD são diferentes, a distinção entre as duas torna-se cada vez mais importante (Simon *et* Kleinschmidt-DeMaster, 2008). Cerca de 20% das crianças diagnosticadas inicialmente com EMAD acabam por ter como diagnóstico final EM (Ketelslegers *et al*, 2010).

#### EMAD Recorrente

Definida como um novo episódio de EMAD com recorrência dos mesmos sinais e sintomas, 3 meses após o surto inicial. Sem evidências clínicas e neuroimagiológicas de envolvimento de novas áreas do SNC. Também é considerada EMAD recorrente se ocorrer um mês após terminada a terapêutica com corticosteróides (Krupp *et al.*, 2007).

#### EMAD Multifásica

A EMAD multifásica é definida por um novo surto clínico de EMAD que ocorre 3 meses após o episódio anterior ou um mês a após suspensão de corticoterapia, que envolve novas áreas anatómicas do SNC confirmada pela história clínica, exame neurológico e neuroimagens (Krupp *et al.*, 2007).

Nas crianças a EMAD multifásica parece não ser tão rara como nos adultos. Este risco foi estudado analisando casos de determinados centros com casos relatados de crianças com

EMAD. A proporção de EMAD que se tornou EMAD múltifásica foi cerca de 15% dos casos do Great Ormond Street em Inglaterra, 10% dos casos relatados em Buenos Aires, 13% dos relatados no Royal Children's Hospital na Austrália e 32% dos casos de uma série de vários centros nos Estados Unidos (Tselis *et al.*, 2006).

Em conclusão, a EMAD é mais frequentemente associada com pródromo viral, encefalomielite e lesões multifocais SB e na SC profunda, comparativamente à EM Protótipo. No LCR habitualmente não tem bandas oligoclonais, mas têm elevada pleocitose linfocítica (Morales *et al.*, 2006). O marcador patológico da EMAD é a limitada extensão da desmielinização perivenular, que permite distingui-la da lesão confluyente típica da EM (Young *et al.*, 2010). No entanto, alguns doentes apresentam lesões com características histológicas tanto de EMAD como de EM. A presença destas formas de transição sugere um espectro de doença inflamatória desmielinizante que pode partilhar uma relação patogénica comum. Apesar das diferenças, não existem achados radiológicos ou biomarcadores que consigam com certeza distinguir a EMAD do largo espectro das DIDI (Morales *et al.*, 2006).

### **3- Doenças inflamatórias desmielinizantes monosintomáticas**

Fazem parte deste grupo a NMO e os Síndromes clínicos isolados (SCI) que correspondem à Nevrite óptica (NO), à Mielite Transversa Aguda (MTA) e aos Síndromes desmielinizantes inflamatórios do tronco cerebral (Cañellas *et al.*, 2007). A NMO é abordada no tópico seguinte por também fazer parte do seu espectro doenças multifásicas.

Os SCI são frequentemente a manifestação inicial da EM. Os doentes que apresentam estes síndromes monofásicos e apresentam lesão cerebral têm 88% de probabilidade de



desenvolverem EM nos 14 anos seguintes, comparado com apenas 19% probabilidade nos doentes que apresentam RM cerebrais normais (Cañellas *et al.*, 2007).

A NO e a MTA são doenças inflamatórias dos nervos ópticos e da espinhal medula, respectivamente, têm um amplo campo de diagnósticos diferenciais que inclui diversas doenças infecciosas e auto-imunes (Tselis *et al.*, 2006).

A Nevrite Óptica é geralmente unilateral, mas ocasionalmente podem ser vistos casos de nevrite óptica bilateral. Estes casos têm um largo espectro de diagnósticos diferenciais que incluem doenças desmielinizantes, sarcoidose, deficiência de vitamina B12, compressão ou infiltração neoplásica, infecções, e doenças mitocondriais. O risco da nevrite óptica bilateral evoluir para EM é relativamente pequeno, mas não deve ser excluído. Alguns casos de Nevrite óptica bilateral foram também relatados no contexto de EMAD. Já a Nevrite óptica bilateral recorrente, raramente foi relatada. Num estudo que englobou doentes de vários centros de referência em Ingleses foram incluídos 15 casos de nevrite óptica bilateral recorrente observados durante um período de 10 anos, os doentes responderam bem aos corticóides mas havia uma recorrência quando a dose era diminuída (corticoddependência) e muitos necessitaram de imunossupressores a longo prazo (Tselis *et al.*, 2006).

A MTA é uma doença heterogénea na clínica, etiologia e prognóstico. A MTA pode ser completa ou incompleta. No caso da MTA completa existe disfunção simétrica abaixo do nível da lesão. Pode ocorrer devido a infecções ou vacinação, mas também pode ocorrer na EMAD e em doenças autoimunes como por exemplo a Lúpus eritematoso sistémico (LES). É rara a MTA completa na EM. Na MTA parcial existe perda assimétrica ou moderada da função da espinhal medula. Nestes casos, existe grande probabilidade de se desenvolver EM (Pandit, 2009).

Os Síndromes inflamatórias desmielinizantes do tronco cerebral são frequentemente uma manifestação inicial de EM mas também podem tratar-se de uma doença monofásica. O risco de progressão para EM aumenta se existir bandas de IgG no LCR e lesões cerebrais disseminadas na RM (Cañellas *et al.*, 2007).

#### **4- Doenças inflamatórias desmielinizantes multifásicas e com distribuição topográfica restrita**

##### ***- Neuromielite Óptica***

A Neuromielite Óptica (NMO), também conhecida por Doença de Devic ou Síndrome de Devic foi classificada como uma doença desmielinizante inflamatória com características que se sobreponham às da EM. No entanto, a descoberta de marcadores serológicos (imunoglobulinas) e do seu alvo específico (aquaporinas) permitiram que a NMO, seja agora aceite como uma doença distinta (Simon *et* Kleinschmidt-DeMaster, 2008). Hoje em dia, a NMO é reconhecida como uma doença com características clínicas, neuroimagiológicas e laboratoriais que permitem distingui-la da EM (Wingerchuk *et al.*, 2007).

O espectro da NMO inclui os síndromes clínicos monofásicos e recorrentes do nervo óptico e da espinhal medula (nevrite óptica recorrente, mielite transversa recorrente, NMO recorrente) (Wingerchuk *et al.*, 2007).

A NMO é uma doença neurológica aguda caracterizada por desmielinização imuno-mediada e necrosante dos nervos ópticos (nevrite óptica) e da medula espinhal (mielite transversa), simultaneamente, ou com dias ou semanas de intervalo (Morales *et al.*, 2006).

Enquanto na EM são afectados os hemisférios cerebrais, os nervos ópticos, o tronco cerebral e a espinhal medula, na NMO são predominantemente afectados o nervo óptico e a espinhal medula (Chan *et al.*, 2009).

Clinicamente a doença caracteriza-se por dor ocular com perda de visão, por vezes bilateral, por Mielite com paraplégia, por perda sensitiva abaixo da lesão e por disfunções esfinterianas. Caso a Mielite cervical se estenda até ao tronco cerebral pode provocar náuseas, soluços ou insuficiência respiratória neurogénica aguda, o que é extremamente raro na EM (Wirgerchuck *et al.*, 2007). O primeiro episódio da NO tem um risco de 40% da cegueira total (nenhuma percepção de luz) mas a maioria dos pacientes apresenta alguma recuperação visual, especialmente se o curso da doença for monofásico (Wingerchuk *et al.*, 1999).

É frequente os sintomas visuais e os da espinhal medula estarem presentes quase em simultâneo apesar de habitualmente os sintomas visuais da NMO precedem os sintomas espinhais, mas o contrário também não é incomum. O intervalo que separa os sintomas visuais dos sintomas espinhais é muito variável. A NO bilateral é o modo de apresentação mais frequente, contrariamente à EM em que a NO bilateral é pouco comum e o compromisso visual inicial é limitado e reversível. O défice motor constante desde o início é o curso típico da doença, contrariamente à EM em que a parésia costuma ser reversível no início da doença (Simon *et Kleinschmidt-DeMaster.*, 2008).

A NMO é uma doença imune, mediada por um autoanticorpo, Imunoglobulina G da Neuromielite Óptica (IgG-NMO), que interage com o canal de água aquaporina-4 (AQP-4), expresso nos astrócitos do SNC (Chan *et al.*, 2009). Este biomarcador serológico é cerca de 73% sensível e mais de 90% específico para a NMO (Wingerchuck *et Lucchinetti*, 2007). O IgG-NMO é detectado no soro de 70% dos doentes com NMO e em menos de 5% dos doentes

com EM clássica. No entanto, o IgG-NMO também é detectado em 58 a 63% dos doentes japoneses com “EM óptico-espinhal”, suportando a ideia de que a esta possa tratar-se da mesma doença que a NMO (Chan *et al*, 2009). O IgG-NMO também se encontra em outras doenças do espectro da NMO (Wingerchuk *et al.*, 2007).

Um estudo com 114 doentes com NO, no contexto de NMO, de EM, de Nevrite óptica inflamatória recorrente crónica (CRION), de Nevrite óptica isolada recorrente (RION) e de Nevrite óptica isolada única (SION) sobre a seropositividade do autoanticorpo IgM-NMO revelou que a proporção de seropositivos na NMO é de cerca de 50 a 60% e que nenhum dos doentes com EM foi seropositivo para o anticorpo IgG-NMO. Em relação à sua presença no CRION, RION e SION, a proporção de casos seropositivos é relativamente baixa quando comparada com a NMO. Este estudo concluiu que o teste para o IgG-NMO deve ser realizado em doentes com Nevrite Óptica recorrente e grave, sem evidências de EM, uma vez que assim podem ser identificados doentes que beneficiam com terapêutica imunossupressora agressiva e a longo prazo, em vez das terapêuticas imunomoduladoras da EM. Uma característica auxiliar para diferenciar doentes com CRION de doentes com NO devido à EM é a tendência a recidivar do CRION quando o corticóide é suspenso (Petzold *et al*, 2010).

Noutro estudo sobre a presença do IgG-NMO na NMO e em outras doenças do seu espectro revelou a percentagem de 60% seropositivos dos doentes com NMO, e 1 caso positivo dos 30 doentes com EM clássica (3%), mas tratava-se de um caso atípico de EM que na realidade, provavelmente seria NMO sem Mielite transversa extensa longitudinal (MTEL). Este estudo concluiu que a seropositividade para o IgG-NMO está associada com maior taxa de recidiva nos primeiros dois anos e que o título de autoanticorpo anti-AQP4 pode estar relacionado com a actividade da NMO ou com o risco de recidiva. Por outro lado, os

resultados obtidos sugerem que a “EM óptico-espinhal” seropositiva para o IgG-NMO com MTEL trata-se de NMO e não de outra doença (Chan *et al*, 2009).

A NMO assemelha-se a uma resposta humoral agressiva de EAE, que é caracterizada por destruição grave de mielina e axónios da SB e da SC (Morales *et al.*, 2006). Além disso o padrão de desmielinização e de destruição tecidular da NMO corresponde ao padrão II de desmielinização das lesões de EM (Lennon *et al.*, 2005).

A patologia da NMO difere em vários aspectos chave da EM clássica, uma vez que o infiltrado inflamatório nas lesões activas, além de macrófagos e células T contém granulócitos e eosinófilos (Lassmann *et al.*, 2007). As lesões na espinhal medula exibem necrose tanto na SB como na SC (Chan *et al*, 2009) e são caracterizadas por maior destruição tecidular e maior perda de axónios do que a observada na EM. O tecido envolvido, na maioria das vezes estende-se até vários segmentos da espinhal medula e esta pode estar edemaciada. Ao longo do tempo pode existir considerável retracção da medula e cavitação devido ao tecido destruído (Simon *et Kleinschmidt-DeMaster*, 2008). O espessamento da parede dos vasos hialinizados devido ao depósito de IgM e produtos do complemento activo formam um característico anel e padrão em “rosette” que não é observado na EM (Chan *et al*, 2009). As lesões de NMO crónicas originam cicatrizes, cavitações e atrofia (Morales *et al*, 2006).

A ideia de que a NMO e a “EM óptico-espinhal” asiática são a mesma doença é suportada pela infiltração perivascular de eosinófilos e pelo padrão em “rosette” das imunoglobulinas e do complemento que são encontrados em amostras patológicas das duas doenças (Wingerchuk *et al.*, 2007).

A RM das lesões de NMO na espinhal medula tem grande utilidade no diagnóstico. As imagens da lesão são hiperintensas em T2 e longitudinalmente extensas, envolvendo três ou

mais segmentos vertebrais contínuos. Pelo contrário, as lesões EM com Mielite Aguda são assimétricas e raramente excedem o envolvimento de um ou dois segmentos vertebrais em comprimento. Quanto às imagens de RM cerebral uns estudos sugerem que na maioria dos casos as imagens cerebrais são normais na apresentação da doença. No entanto, outros descrevem lesões hiperintensas em T2 não específicas. Estas lesões foram observadas no hipotálamo, nas faces periventriculares bilaterais do terceiro ventrículo, na área postrema e em torno da base do 4º ventrículo. Nesta distribuição observou-se a sobreposição com regiões com elevada expressão de AQP4, as regiões periepididimal, potencialmente ligando distúrbios de homeostasia da água aos achados imagiológicos (Simon *et* Kleinschmidt-DeMaster, 2008).

Apesar de melhorias notáveis nos critérios laboratoriais e de imagem, nenhum critério isolado é específico de NMO, incluindo o actual teste serológico do auto anticorpo, que é baseado no resultado positivo para IgG-MNO. A existência de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano não é específico nem sensível e é menos provável a sua existência na NMO do que na EM (Simon *et* Kleinschmidt-DeMaster, 2008).

Os critérios de diagnósticos de NMO foram revistos, requerendo a Nevrite óptica ou a Mielite aguda como considerações clínicas, associado a pelo menos dois dos três critérios de suporte: RM com envolvimento da espinhal medula estendendo-se a mais de três segmentos verticais; RM cerebral que não reúna os critérios de diagnóstico de EM; presença no soro de IgG-NMO (Simon *et* Kleinschmidt-DeMaster, 2008). Estes critérios são 99% sensíveis e 90% específicos de NM (Lennon *et al.*, 2004).

### **- Mielite Transversa Recorrente**

A Mielite transversa recorrente ocorre em mielites infecciosas devido a infecção pelo vírus herpes simplex, à doença de Lyme, a doenças do tecido conjuntivo como LES, Síndrome de Sjögren (SJ) e a DIDI, incluindo EM e NMO (Chan *et al.*, 2006).

A MTA, a NO, a Mielite recorrente ou NMO podem ocorrer no contexto de doenças autoimunes, particularmente LES e SJ. A detecção de anticorpos antinucleares em doentes com NO ou Mielite leva ao diagnóstico de mielite lúpica ou de uma complicação de SJ. No entanto, os anticorpos antinucleares também são frequentes em doentes com NMO que não têm evidências clínicas de doença auto-imune sistémica (Wingerchuk *et al.*, 2007).

## **5- EM tumefactiva**

As imagens das lesões de EM na RM, habitualmente são múltiplas, bem demarcadas, homogêneas de forma oval pequena, sem efeito de massa e orientada perpendicularmente ao longo do grande eixo dos ventrículos laterais. No entanto, foram descritas imagens com características atípicas, tamanho superior a 2cm, efeito de massa associado, edema perilesional e com realce em anel (Lucchinetti *et al.*, 2008). A EM tumefactiva refere-se à apresentação de EM com placas volumosas, expansivas e por isso podem imitar clinicamente e imagiologicamente os tumores cerebrais (Hu *et al.*, 2009).

A apresentação clínica depende da localização e do tamanho da lesão. As lesões de EM tumefactiva são habitualmente supratentoriais e por isso podem provocar hemiparésia, perda hemisensorial, défices nos campos visuais, diminuição da consciência ou convulsões. Pode apresentar-se por um défice neurológico focal progressivo, subagudo ou crónico, por cefaleias, anomalias cognitivas, confusão mental, afasia, apraxia. Pode mimetizar a apresentação clínica de um tumor cerebral, de um abscesso cerebral ou outra doença

inflamatória. Relativamente às características imagiológicas atípicas estas são o tamanho superior a 2cm, o efeito de massa, o edema e o realce em anel aberto. A diferenciação de um processo neoplásico é mais difícil quando a apresentação é com uma lesão com efeito de massa isolada. Por isso, poderá ser necessário realizar biópsia (Lucchinetti *et al.*, 2008, Hu *et* Lucchinetti, 2009).

No entanto, as características patológicas também podem causar confusão, uma vez que nas lesões desmielinizantes activas, muitas vezes as células Creutzfeldt-Peters (astrócitos com inclusões nucleares) podem ter o núcleo pleomórfico e podem ser confundidos com mitoses de células gliais. Por outro lado, os macrófagos espumosos são constantes nas lesões desmielinizantes activas mas raros e dispersos nas lesões tumorais (Love, 2006).

A maioria dos doentes cuja a apresentação é com características tumefactivas, mais tarde desenvolvem EMSR (Hu *et* Lucchinetti, 2009).

Devido ao limitado número de casos de DIDI com características tumefactivas, e consequentemente existir falta de literatura clara com a descrição das características clínicas e radiológicas, diversos termos são usados para descreverem estes casos. Um estudo que descreve as características clínicas e radiológicas de 168 doentes com diagnóstico de DIDI confirmada com biópsia, conclui que apesar da apresentação clínica e radiológica atípica, a maioria dos doentes acaba por desenvolver EM e tem um curso clínico e radiológico semelhante à EM protótipo. Este facto não suporta as hipóteses de que estas lesões ocupam uma posição intermédia entre a EM e a EMAD, nem a que refere trata-se de EMAD recorrente, nem a de Poser que diz que se trata de uma variante diferente de EM (Lucchinetti *et al.*, 2008; Hu *et* Lucchinetti, 2009).



## **Nova classificação proposta para as DIDI**

Reconhecidas diferenças entre a EM, a NMO e a EMAD e suas variantes, Miller *et al.* desenvolveu uma classificação diferente para as DIDI (Quadro 1)

**Quadro 1 - Classificação das doenças inflamatórias desmielinizantes idiopáticas.** Adaptado de Miller *et al*, 2008.

- **Primeiro evento:**
  - CIS
  - EMAD
  - NMO Monofásica
  - Inclassificável (a menos que/até evolução da doença); doenças monofásicas, incluindo doença de Marburg, ECB e apresentações tumefactivas.
- **Após clínica ou achados radiológicos subsequentes:**
  - EM <sup>a</sup>
  - NMO recorrente
  - EMAD recorrente
- **Inclassificável** (a menos que/ até evolução da doença); por exemplo, NO recorrente ou mielite transversa sem disseminação no espaço; ou apresentação clínica monofocal sem alterações na RM (ressonância magnética pode parecer normal) e uma história anterior sugestiva de um evento isolado no SNC sem sinais objectivos.

<sup>a</sup> EM inclui qualquer DIDI que eventualmente preencha os critérios de McDonald de disseminação no tempo e no espaço, incluindo apresentações SCI e EMAD que podem evoluir para EM, mas não NMO e raras EMAD recorrente. Também inclui a doença desmielinizante tumefactiva e a variante de Marburg da EM desde que os critérios de disseminação no tempo e no espaço sejam cumpridos.

A variabilidade do espectro da EM também é visível na heterogeneidade de respostas à terapêutica. Ainda não existe tratamento específico que permita a cura. A terapêutica é paliativa e sintomática das complicações e/ou modificadora da história natural da doença (Machado *et al.*, 2010).

O tratamento da EM nos últimos anos tem sofrido notáveis avanços com o uso de imunomoduladores e imunossuppressores, estando aprovados para o tratamento da EM o Interferão  $\beta$  (IFN $\beta$ )1-a e Interferão  $\beta$ 1b, o Acetato de Glatirâmero (AG), o Mitroxantrone, o Natalizumab e recentemente, o Fingolimod o primeiro imunomodulador oral usado na EM. No entanto, nem todos os doentes respondem satisfatoriamente a estes fármacos, o que estará relacionado com a heterogeneidade desta doença (Brück, 2005; Brinkmann *et al.*, 2010). Os imunomoduladores podem alterar o curso da doença, particularmente na EMSR, reduzindo o número de surtos e a acumulação de lesões observadas na ressonância magnética (Cañellas *et al.*, 2007).

Vários ensaios clínicos provaram que o tratamento com interferão  $\beta$  reduz a actividade inflamatória na EMSR, no entanto, não ficou cabalmente demonstrada a diminuição da progressão da incapacidade ou da perda axonal, medida através da atrofia cerebral observada na RM (Lucchinetti *et al.*, 2005). A questão de se as terapêuticas que diminuem a frequência dos surtos contribuem para o adiamento do desenvolvimento de incapacidade neurológica a longo prazo é controversa.

No estudo realizado por Carrá foram incluídos 114 doentes com EMSR que mudaram de imunomodulador e foram seguidos durante 3 anos. Os motivos da alteração do

imunomodulador foram a falta de eficácia do tratamento e a existência de efeitos adversos. Neste estudo os doentes que mudaram de IFN $\beta$  para um imunomodulador de outra classe obtiveram uma forte redução da taxa de recidivas anual e, além disso a progressão da doença, de um modo geral, estabilizou. Nos doentes em que a alteração de um foi de um IFN $\beta$  para outro IFN $\beta$ , os resultados foram menores. Então, a mudança de classe de imunomodulador demonstra benefícios para os doentes com EMSR que não respondem satisfatoriamente aos imunomoduladores de 1ª linha (Carrá *et al.*, 2008).

A evidência de que uma resposta imune mediada por Th<sub>1</sub> pode provocar lesão tecidular na EM, surgiu após ensaios clínicos com o Natalizumab, um anticorpo monoclonal que inibe a integrina alfa-4 e conseqüentemente, a mobilização de linfócitos para o SNC. A sua utilização reduziu significativamente as recidivas clínicas e imagiológicas (Barnett *et al.*, 2009). Um ensaio de fase II com o Alemtuzumab, anticorpo monoclonal anti-CD52 que induz depleção de células T a longo prazo, teve resultados ainda mais significativos na redução das recidivas e no risco de adquirir incapacidades permanentes, em relação à terapêutica com IFN $\beta$  1-a (Coles *et al.*, 2008)

Um ensaio clínico com o Fingolimob, um imunomodulador activo oral que reduz a infiltração de linfócitos no SNC através da modulação dos receptores da esfingosina 1-fosfato, evidenciou uma redução das taxas de recidiva e na progressão clínica das incapacidades, além disso, na RM as evidências de lesões inflamatórias activas e de lesão tecidular eram significativamente menores quando comparadas com o grupo placebo (Kappos *et al.*, 2010).

Embora estes novos agentes sejam promissores e incluam imunoterapias específicas, têm limitações, como os efeitos adversos associados e o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. Os polimorfismos genéticos e a expressão variável dos receptores dos

fármacos, das enzimas e dos transportadores têm sido associados a diferenças interindividuais. A farmacogenética aborda directamente a questão da heterogeneidade através da análise da correlação entre as diferentes variantes genómicas e a resposta clínica ao tratamento, e assim prever, à priori, a resposta terapêutica adequada e definir esquemas terapêuticos específicos para cada doente (Niino *et Sasaki*, 2010; Pappas *et Oksenberg*, 2010). A farmacogenómica, actualmente é uma das principais áreas de investigação no tratamento da EM.

Nos doentes com EMPP a doença pode ter menor componente inflamatório periférico do que as formas com exacerbações de EM e por isso têm menor probabilidade de responderem às terapêuticas anti-inflamatórias e imunomoduladoras (Lucchinetti *et Bruck*, 2004; Cañellas *et al.*, 2007).

Relativamente ao prognóstico, quase 50% dos doentes com EM tornam-se dependentes e necessitam de apoio de marcha e uma percentagem ainda que mais pequena vai requer cadeira de rodas depois de 15 anos de doença (Morales *et al.*, 2006). Os doentes sobrevivem em média 35 a 40 anos após a apresentação da doença, o que significa uma diminuição a esperança média de vida em cerca de 7 anos (Sadovnick, 1992).

A EMPP têm o pior prognóstico dos subtipos de EM, no entanto, de acordo com uma recente análise, a evolução da doença será mais lenta do que o previamente reportado. Numa amostra de casos de EMPP de Bristish Columbia passaram 14 anos até os doentes terem 6,0 EDSS enquanto que numa amostra de Lyon em apenas 7,1 anos foi atingido o mesmo valor na escala e em Londres após 8,5 anos. Em relação a factores que influenciam o prognóstico, foi associado que doentes que no início da doença apresentam sintomas sensitivos têm um prognóstico melhor, assim como nos doentes cujo início da doença é em idade jovem (Koch *et al.*, 2009).

Em relação à variante de Marburg, estes casos são habitualmente refractários ao tratamento com corticosteróides mas existem casos com alguma resposta clínica à plasmaférese (Rodriguez *et al*, 1993; Weinshenker *et al.*, 1999) e ao mitoxantrone (Jeffery *et al.*, 2004). Relativamente ao prognóstico, todos os casos notificados existe uma progressão rápida a letal da doença (Tselis *et al*, 2006).

Para a ECB não existe uma terapêutica específica estabelecida, mas a analogia com a EM leva a considerar os corticosteróides como terapêutica de primeira linha. Existem poucos dados sobre outras terapêuticas. Existe um caso de um doente de 28 anos com uma encefalopatia progressiva devido a ECB que melhorou significativamente com plasmaférese depois de não ter respondido imediatamente aos corticosteróides (Tselis *et al*, 2006).

Não existem ensaios terapêuticos controlados para a EMAD, a maioria das crianças é tratada empiricamente para a meningoencefalite infecciosa e, em seguida, recebem elevada dose de corticosteróides. Num estudo o estado neurológico revelou-se melhor no grupo de 21 crianças que receberam metilprednisolona intravenosa, comparando com as 25 tratadas com dexametasona intravenosa (EDSS 1 versus 3) (Straub *et al.*, 1997). Já foram usados no tratamento plasmaférese, imunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida intravenosa e hipotermia (Wingerchuk, 2003).

Ao contrário de muitas das DDII, a EMAD tem um prognóstico favorável, e a maioria dos doentes tem remissão clínica completa e resolução das lesões, enquanto 10% a 20% dos doentes mantêm algum grau de déficite neurológico (Morales *et al*, 2006).

Na NMO na fase aguda do surto o tratamento é metilprednisolona (0,5 a 1g intravenoso ou oral durante 3 a 5 dias, associando protecção gástrica), concomitantemente com a realização de plasmaférese (cinco tratamentos de 1,5L de plasma cada 10 dias). Para a

prevenção de novos surtos os agentes recomendados são a azatriopina, micofenolato de mofetil ou rituximab, com ou sem baixa dose de prednisolona. A terapêutica deve ser mantida durante cinco anos em todos os doentes (Carroll *et al.*, 2010).

Os doentes com NMO (ao contrário dos doentes com EM) geralmente têm um prognóstico reservado, muitas vezes provoca cegueira unilateral ou bilateral, hemiplégia ou paraplégia e/ou morte, principalmente devido ao compromisso da função respiratória por lesões na medula espinhal. Além disto, observações históricas sugerem que dois terços dos doentes terão uma recorrência dentro um ano, e a maioria terão uma recorrência nos de 3 anos seguintes ao primeiro surto (Tselis *et al.*, 2006).

O prognóstico das lesões de EM tumefactiva acredita-se ser similar ao dos casos protótipos de EM (Lucchinetti *et al.*, 2008).

Além de os mecanismos de lesão tecidual na EM e suas variantes serem heterogêneos, a estratégia terapêutica precisa ter em conta não só as diferenças patológicas entre as fases de surto e progressivas da EM mas também as potenciais diferenças inter-individuais dos doentes (Lassmann *et al.*, 2007).

## CONCLUSÃO

---

A frequência relativamente baixa e a heterogeneidade clínica, patológica, imagiológica e laboratorial de algumas doenças DIDI do SNC são os principais factores que confundem os estudos epidemiológicos, patológicos e terapêuticos sobre a EM e suas variantes.

Estas doenças têm um largo espectro e, apesar de existirem características clínicas, laboratoriais e patológicas relativamente específicas de cada uma, nenhum desses conjuntos de características permite obter com certeza o diagnóstico, à excepção de NMO.

Após esta revisão bibliografia, a resposta à pergunta “EM uma ou várias doenças?” continua sem resposta objectiva, no entanto, no meu entender actualmente é evidente que existem doenças/variantes que se afastam mais da EM do que outras. A NMO já é considerada uma doença distinta e provavelmente novas descobertas permitiram distinguir mais variantes. A EMAD será a mais afastada do espectro da EM, e mais próximo da EM estará a variante de Marburg e a ECB.

A EMAD será a mais afastada porque existem fortes distinções em relação à EM e cada vez menos características comuns. A divergência mais evidente é sem dúvida a evolução da doença, a melhoria/resolução completa da EMAD vs a acumulação de incapacidades da EM. Relativamente aos casos de EMAD multifásicos, provavelmente estes já não estarão tão afastados do espectro da EM como os casos monofásicos.

Na ECB as descobertas imunopatológicas que direccionam num padrão de lesão tecidular provocado por hipoxia e a própria configuração das lesões, afastam-a da EM. Por um lado, têm em comum o padrão tipo III de desmielinização.

Na variante de Marburg, apesar de terem sido encontradas alterações na maturidade da MBP, não existem diferenças patológicas e imunológicas convincentes que a distingam da EM.

Relativamente aos subtipos de EM, a EMPP pela falta de resposta à terapêutica instituída nos restantes casos de EM, leva a questionar a se a existência de mecanismos imunopatológicos tão distintos entre a EMPP e a EMSR serão possíveis na mesma doença.

São necessários mais estudos no sentido de se perceber a melhor a imunopatogénese de cada uma destas doenças/variantes de EM, no sentido de se conseguir encontrar biomarcadores genéticos, imagiológicos, patológicos e laboratoriais para cada uma, que as permitam distinguir entre elas, ou pelo contrário, verificar que se tratam realmente de EM.

Novas descobertas que permitam a clarificação da classificação das DIDI serão de extrema importância, no sentido que poderão permitir o diagnóstico precoce e exacto, e consequentemente a instituição da terapêutica alvo, adequada a cada caso, evitando procedimentos diagnósticos/terapêuticos desnecessários, a instalação de incapacidades neurológicas ou até mesmo a morte dos doentes.



## ANEXO

**Tabela 3 – Espectro das DIDI: comparação das características patológicas e radiológicas;** Adaptado de Hu *et al* Lucchinetti, 2009.

Características patológicas	EM protótipo	Variante de Marburg	ECB	EMAD	NMO	EM Tumefactiva
<b>Inflamação</b>	Muitos macrófagos /microglia; células T (perivenular e parênquimal); +/- complemento e deposição de IgG, i.e., no padrão III de desmielinização inicial activa	Igual à EM protótipo mais neutrófilos; pode haver complemento activado e depósito de Ig (padrão II)	Igual à EM protótipo, excepto anéis concêntricos e activação de macrófagos; perda MAG (padrão III)	Células mononucleares perivenulares; ocasionalmente granulócitos	Padrão de deposição de Ig e complemento em anel e “rosette”. Infiltração eosinofílica proeminente. Inflamação variável com linfócitos e células plasmáticas	Igual à EM protótipo, pode simular gliomas devido a astrócitos Creutzfeld-Peters, mas distinguível pelos macrófagos infiltrados e bordo
<b>Topografia</b>	Principalmente SB, mas também córtex e SC profunda; orientação periventricular	Principalmente tractos cerebrais de SB; +/- englobando todo os hemisférios cerebrais; tronco cerebral	Principalmente tractos cerebrais de SB; +/- englobando todo os hemisférios cerebrais	Lesões perivenulares disseminadas ou multifocais; $\geq 90\%$ na SB cerebral subcortical (periventricular em 30-60%); $\geq 90\%$ SC profunda; $\geq 65\%$ na espinhal medula	Tanto na SB como na SC; preferencialmente envolve os nervos ópticos e/ou a espinhal medula; descritas lesões cerebrais	Principalmente hemisféricas
<b>RM</b>	Lesões tipicamente < a 2cm, bem delimitadas uni- ou multifocais, forma oval (+/- realce)	Edema, efeito de massa e necrose; pode envolver todo o(s) hemisfério(s) cerebral(is)	Edema, efeito de massa e necrose; pode envolver todo o(s) hemisfério(s) cerebral(is); Padrão em anel concêntrico na RM ou DWI	Lesões uni ou multifocais; edema perivenular ou difuso +/-; realce variável; +/- hemorragia	Edema, necrose e cavitação; lesões na espinhal medula frequentemente envolvendo $\geq 3$ segmentos vertebrais; Lesões cerebrais reversíveis	Simula um tumor, grande tamanho (> 2cm); realce em anel aberto, efeito de massa /edema

Legenda: DWI: diffusion-weighted RM

## BIBLIOGRAFIA

---

- Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornel B *et al* (2003) Preferential loss myelin associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain disease. *J Neuropath Exp Neurol* 62:25-33.
- Barnett MH, Parratt JDE, Pollard JD *et al* (2009) MS: Is it One Disease? The international MS Journal 16:57-65.
- Bradl M, Hans Lassmann (2009) Progressive multiple sclerosis. *Semin Immunopathol* 31:455-465.
- Bramow S, Frischer JM, Lassmann H *et al* (2010) Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain* 113(10):2983-2998.
- Breij ECW, Brink BP, Veerhuis R *et al* (2008) Homogeneity of Active Demyelinating Lesions in Established Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 63:16-25.
- Brinkmann V, Billich A, Baumruker T *et al* (2010) Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discovery* 9(11): 883-97.
- Brück W (2005) Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *J Neurol* 252[Suppl 3]: III/10-III/14.
- Cañellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, *et al* (2007) Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology* 48:393-409.

- Carrá A, Onaha P, Luetic G *et al* (2008) Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *European Journal of Neurology* 15:386-393.
- Carroll WM, Fujihara K (2010) Neuromyelitis Optica. Current Treatment Options in *Neurology* 12:244-255.
- Chan KH, Ramsden DB, Yu YL *et al* (2009) Neuromyelitis optica-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders amongst Hong Kong Chinese. *European Journal of Neurology* 16:310-315.
- Chan KH, Tsang KL, Fong GCY *et al* (2006) Idiopathic inflammatory demyelinating disorders after acute transverse myelitis. *European Journal of Neurology* 13:862-868.
- Coles AJ, Compston AS, Selmaj KW *et al* (2008) Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 359:1786-801.
- Compston A *et* Coles A (2002) Multiple sclerosis. *The Lancet* 359(9313):1221-1231.
- Genain CP, Cannella B, Hauser SL, *et al* (1999) Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 5: 170-175.
- Hawkes CH, Giovannoni G (2010) The McDonald Criteria for Multiple Sclerosis: time for clarification. *Multiple Sclerosis* 16(5):566-575.
- Hu W, Lucchinetti CF (2009) The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol* 31:439-453.

- Hurwitz BJ (2009) The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Indian Acad. Neurol* 12(4):226-30.
- Jeffery DR, Lefkowitz DS, Crittenden JP (2004). Treatment of Marburg variant multiple sclerosis with mitoxantrone. *J Neuroimaging* 14:58-62
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P *et al* (2010) A placebo-controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 362:387-401.
- Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Boon M *et al* (2010) A comparison of criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS. *Neurology* 74: 1412-1415.
- Kira J (2003) Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurology* 2:117:127.
- Koch M, Kingwell E, Rieckmann P *et al* (2009) The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 73:1996-1002.
- Koch-Henriksen N, Sørensen PS (2010) The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 9: 520-32.
- Kornek B, Lassmann H (2003) Neuropathology of multiple sclerosis – new concepts. *Brain Res Bull* 61:321-326.
- Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S (2007) Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 68:S7-S12.
- Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K *et al* (1975) Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan: clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 25:845-851.

- Lassmann H (2003) Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:695-697.
  
- Lassmann H (2007) Multiple sclerosis: is there neurodegeneration independent from inflammation? *Journal of the Neurological Science* 259:3-6.
  
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF (2007) The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An overview. *Brain Pathol* 17:210-218.
  
- Lassmann H, Wekerle H (2006) The pathology of multiple sclerosis. In McAlpine's Multiple Sclerosis 4<sup>th</sup> Edition (Compston A, ed), pp557-599. London: Churchill Livingstone Elsevier.
  
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ *et al* (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202:473-477.
  
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ *et al* (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106-2112.
  
- Love S (2006) Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 56:1151-1159.
  
- Lublin FD (2005) Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 23:1-15.
  
- Lucchinetti C, Brück W (2004) The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 10:S23-S30.
  
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J *et al* (2000) Heterogeneity of Multiple Sclerosis: Implications for pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707-717.

- Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I *et al* (2008) Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 131(7):1759–1775.
- Lucchinetti CF, Parisi J, Brück W (2005) The pathology of multiple sclerosis. *Neurol clin* 23:77-105.
- Machado FV, Reis M, Saraiva P *et al* (2010) Esclerose múltipla - implicações sócio-económicas. *Acta Med Port* 23(4): 631-640.
- McDonald WI, Compston A, Edan G *et al* (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from Internacional Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50:121-127.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M *et al* (2008) Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis* 14:1157-1174.
- Misu T, Fujihara K, Nakashima I *et al* (2002) Pure optico-spinal from of multiple sclerosis in Japan. *Brain* 125:2460-2468.
- Morales Y, Parisi JE, Lucchinetti CF (2006) The pathology of multiple sclerosis: evidence for heterogeneity. *Adv Neurol* 98:27-45.
- Niino M, Sasaki H (2010) Update on the treatment options for multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 6(1): 77-88.
- Oksenberg JR, Baranzini SE (2010) Multiple sclerosis genetics – is the glass half full, or half empty? *Nat. Rev. Neurol* 6, 429-437.
- Pandit L (2009). Transverse myelitis spectrum disorders. *Neurol India* 57:126-33.

- Pappas DJ, Oksenberg JR (2010) Multiple sclerosis pharmacogenomics: maximizing efficacy of therapy. *Neurology* 74 Suppl 1:S62-9.
  
- Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A *et al* (2006) Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 129:3165-3172.
  
- Petzold A, Pittock S, Lennon V *et al* (2010) Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:109-111.
  
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B *et al* (2011) Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 69:292:302.
  
- Polman CH, Reingold SC, Edan G *et al* (2005) Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 58:840-846.
  
- Rodriguez M (2007) Effectors of demyelination and remyelination in the CNS: Implications for Multiple Sclerosis. *Brain Pathol* 17:219-229.
  
- Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD *et al* (1993) Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 43:1100-1104.
  
- Rovaris M, Confavreux C, Furlan R *et al* (2006) Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 5:343-54.
  
- Sadovnik AD, Ebers CG, Wilson RW *et al* (1992) Life expectancy in patients attending multiple-sclerosis clinics. *Neurology* 42:991-994.
  
- Simon JH, Kleinschmidt-DeMasters BK (2008) Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 18:703-16.

- Stadelmann C (2007) Recent advances in the neuropathology of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 163:657-661.
  
- Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, *et al* (2000) Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol* 47:707-717.
  
- Straub J, Chofflon M, Delavelle J (1997) Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology* 49:1145-1147.
  
- Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O *et al* (2009) Greater loss of axons in primary progressive multiple sclerosis plaques compared to secondary progressive disease. *Brain* 132:1190-1199.
  
- Tselis AC, Lisak RP (2006) Other demyelinating diseases. *Adv Neurol* 98:335-49.
  
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM *et al* (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46:878-886.
  
- Wingerchuck DM (2003) Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Reports* 3:256-264.
  
- Wingerchuck DM, Hogancamp WF, O'Brien PC *et al* (1999) The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53:1107-1114.
  
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF *et al* (2007) The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6:805-15.



- Wingerchuk DM, Lucchinetti CF (2007) Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 20:343-350.
- Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M *et al* (1999) HLA-DPB1\*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain* 122: 1689-1696.
- Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE *et al* (2010) Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain* 133(2):333-348.